

Synthese von Steroid-Oxetanen

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen

Fakultät der Universität Basel

von

ROLAND HECKENDORN

aus Waldenburg (Baselland)

1966

Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG

1968

Synthese von Steroid-Oxetanen

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen

Fakultät der Universität Basel

von

ROLAND HECKENDORN

aus Waldenburg (Baselland)

Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG

1968

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der Herren Professoren Dr. Ch. TAMM und Dr. C. A. GROB.

Basel, den 21. Juni 1966

Prof. Dr. W. HABICHT
Dekan

Herrn ROLAND HECKENDORN wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 21. Juni 1966 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 21. Juni 1966 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«Synthese von Steroid-Oxetanen»

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Institut für Organische Chemie der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Separatdruck aus Helvetica Chimica Acta,
Volumen 51, Fasciculus quintus, 1968

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde in den Laboratorien des Instituts für Organische Chemie der Universität Basel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Ch. Tamm ausgeführt.

Herrn Professor Tamm bin ich für seine stete Hilfsbereitschaft und seine wegweisenden Ratschläge zur Förderung meiner Arbeit in herzlicher Dankbarkeit verpflichtet.

Oxetane von A-nor-Steroiden: 2 α ,5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan, 2 β ,5-Oxido-A-nor-5 β -cholestan und 2 α -Äthyl-2 β ,2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan¹⁾)

Summary. Treatment of 2 β -tosyloxy-A-nor-5 α -cholestane-5-ol (**2**) with *t*-butoxide in *t*-butanol gave 2 α ,5-epoxy-A-nor-5 α -cholestane (**3**) in quantitative yield.

When A-nor-5 β -cholestane-2 α ,5-diol (**4**) was treated with tosyl chloride in pyridine 2 β -chloro-A-nor-5 β -cholestane-5-ol (**7**) and 2 α -tosyloxy-A-nor-5 β -cholestane-5-ol (**8**) were obtained. Whereas the chloride **7** was resistant to *t*-butoxide the tosylate **8** was transformed into an 1:1 mixture of 2 β ,5-epoxy-5 β -cholestane (**10**) and 2 ξ -*t*-butoxy-A-nor-5 β -cholestane-5-ol (**11**). In 2 α -tosyloxy-A-nor-5 α -cholestane-5-ol (**12**) substitution occurred as the only reaction.

Both oxetanes **3** and **10** isomerize after heating above 50° and in polar or protic solvents to form A-nor- $\Delta^3(5)$ -cholestene-2 α -ol (**6**) and -2 β -ol (**14**) respectively. Also, 2,5-diols are encountered.

2 α -Ethyl-2 β ,2'-epoxy-A-nor-5 α -cholestane (**23**) was synthesized starting from A-nor-5 α -cholestane-2-one (**17**). The intermediates were the ester **16**, the diol **18**, the hydroxy-tosylate **19** and the chlorhydrin **20**. The spirocyclic oxetane **23** was reduced by LiAlH₄ in dioxane (not in ether). By chromatography on silica gel **23** was isomerized to the homoallylic alcohol **21** and transformed into 2-methylene-A-nor-5 α -cholestane (**24**) by fragmentation.

The IR. and NMR. spectra of the new oxetanes were compared with those of a series of known oxetanes.

Im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung eines Naturstoffes war es erwünscht, näheren Aufschluss über die chemischen und physikalischen, insbesondere die spektralen Eigenschaften von annellierten Oxetanen (Vierring-Äthern) zu erhalten [2]. Vor allem interessierten Verbindungen vom Typ des 6-Oxa-bicyclo[3.1.1]-heptans und des 1,3-Oxido-cyclopentans (5-Oxa-bicyclo[2.1.1]hexan)²⁾. Als Modelle für diese Studien schienen uns entsprechende Steroidderivate besonders geeignet, da man infolge der Angliederung der zusätzlichen Cyclohexanringe an das zu untersuchende Ringsystem mit definierten Konformationen rechnen kann. Die einzigen in der Literatur beschriebenen Steroide mit angegliedertem Trimethylenoxid-Ring sind die Oxetano[3',2':16 α ,17 α]pregnan-Derivate von KERB und WIECHERT [3] und PIKE [4]. Die Synthese eines verbrückten Oxetans vom Typ des 1,3-Oxido-cyclohexans, des 3 α ,5-Oxido-5 α -cholestans, gelang erstmals CLAYTON *et al.* [5] im Jahre 1957 durch Behandeln von 3 β -Tosyloxy-5 α -cholestan-5-ol mit *K-t*-butoxid in *t*-Butanol. In analoger Weise synthetisierten JULIA & DECOUVELAERE [6] 6 β -Methyl-3 α ,5-oxido-5 α -cholestan. Im Triterpen Dendropanoxid³⁾ liegt ein natürlicher Ver-

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am «Second International Congress on Hormonal Steroids», Milano, 23.–26. Mai 1966, Abstracts p. 21. Vgl. auch [1].

²⁾ Der unsubstituierte Grundkörper ist unseres Wissens noch unbekannt.

³⁾ Aus den Blättern von *Dendropanax trifidas* MAKINO isoliert [7].

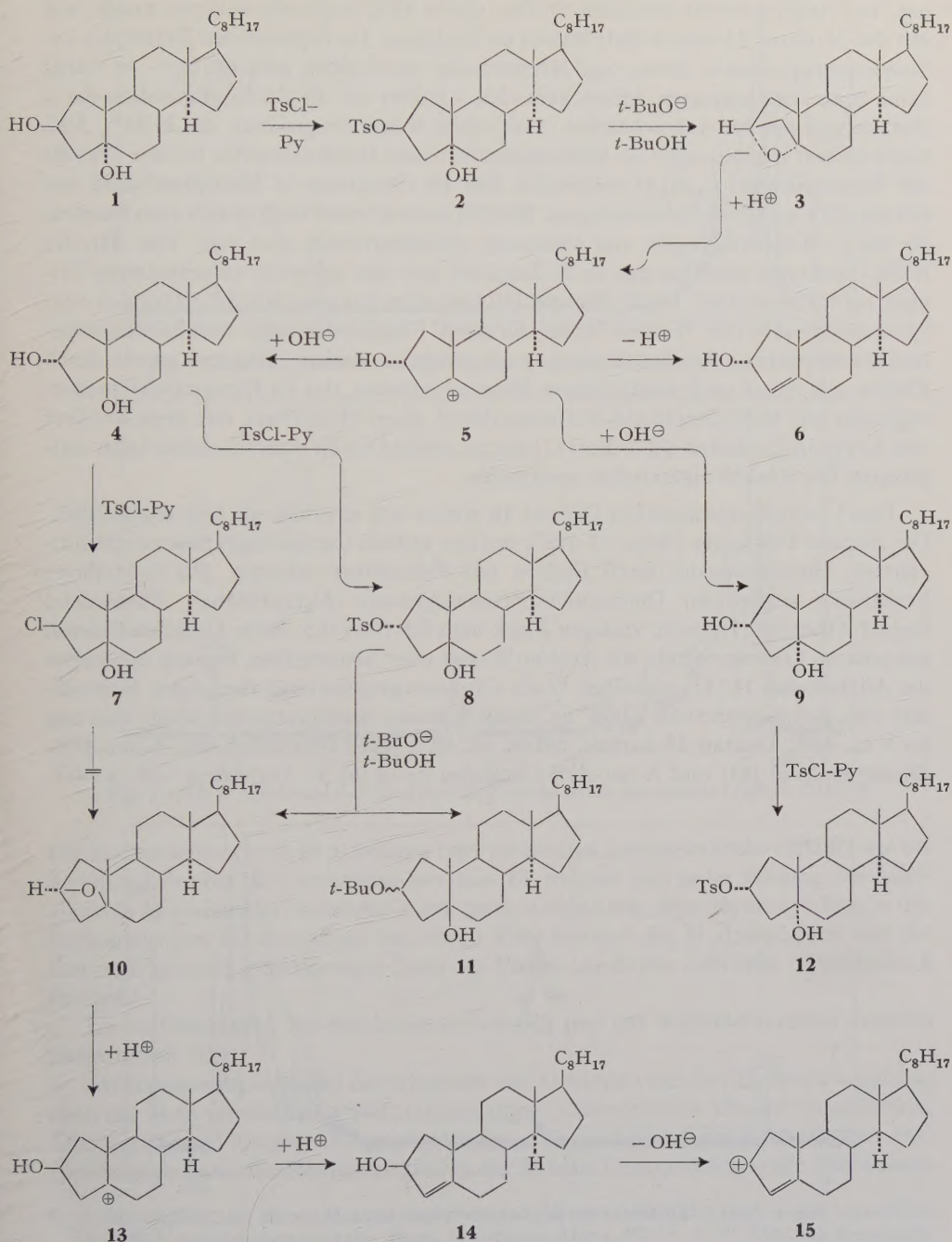
treter eines 3,5-Oxids vor [7]⁴⁾. Die Synthese der isomeren 1,3-Oxido-cholestane sowie des 1,3-Oxido-cyclohexans selbst aus den Monotosylaten der entsprechenden 1,3-Diole ist bisher nicht gelungen; es konnten lediglich die Fragmentierungsprodukte gefasst werden [5] [9]. Dies ist verständlich, da in diesen Substraten die sterischen Voraussetzungen für heterolytische Fragmentierung erfüllt sind [10]. Aus den gleichen theoretischen Gründen sollte hingegen bei einem 1,3-Dihydroxycyclopentan-Derivat die Ringschlussreaktion gegenüber Fragmentierung, Substitution und Elimination begünstigt sein. Es war deswegen gegeben, für die Synthese von Verbindungen vom Typ des 1,3-Oxido-pentans von 2,5-Dihydroxy-A-nor-5 α - resp. 5 β -Steroiden auszugehen. Im folgenden beschreiben wir die Herstellung des 2 α ,5-Oxido-A-nor-5 α -cholestans (**3**) und des 2 β ,5-Oxido-A-nor-5 β -cholestans (**10**).

Als Ausgangsmaterial für die Synthese von **3** diente das kürzlich beschriebene A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol (**1**) [11]. Mit Tosylchlorid in Pyridin lieferte **1** das Hydroxy-tosylat **2** in guter Ausbeute. Bei der Behandlung von **2** mit Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butanol bei 35° erhielt man praktisch quantitativ ein einziges Produkt, und zwar nach den Analysenwerten das gesuchte 2 α ,5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan (**3**); Chromatographie an desaktiviertem Al₂O₃ mit Petroläther als Elutionsmittel lieferte ein reines krist. Produkt vom Smp. 72–74°. Das IR.-Spektrum zeigte weder Hydroxyl- noch Carbonyl-Banden. Die charakteristischen C–O-Schwingungen erschienen bei 930 und 960 cm⁻¹ (vgl. Tab. II). Im NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) trat das Signal des 2 β -H-Atoms als Triplett bei 4,56 ppm auf. Das neue Oxetan erwies sich als sehr empfindlich. Beim Erhitzen über 50° bei 0,03 Torr beginnt es in A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 α -ol (**6**) [11] überzugehen. Diese Isomerisierung tritt auch bei der Kristallisation aus Aceton-Wasser oder Nitromethan ein. Bei dreitägigem Stehen in Aceton-Wasser-(95:5) wandelt sich **3** zu 42% in den Allylalkohol **6** und zu ca. 35% in ein Gemisch der Diole **4** [11] und **9** [11] um. Die Reaktion verläuft vermutlich über das Carbonium-Ion **5**, welches sich durch Eliminierung oder Substitution stabilisiert.

Die Behandlung von A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol (**4**) mit Tosylchlorid in Pyridin bei 22° ergab das Tosylat **8** als Hauptprodukt, neben einem chlorhaltigen Alkohol. Die Analysenwerte des letzteren stimmten auf die Formel C₂₆H₄₅ClO. Das IR.-Spektrum in KBr zeigte neben einer assoziierten HO-Bande bei 3400–3500 cm⁻¹ noch zwei Banden bei 735 und 697 cm⁻¹. Banden in diesem Gebiet sind charakteristisch für C–Cl-Streckschwingungen. Die Verbindung besitzt somit die Konstitution des 2 β -Chlor-A-nor-5 β -cholestan-5-ols (**7**), wobei angenommen wird, dass der Ersatz der Tosyloxygruppe durch Chlor unter Inversion verlaufen ist. Damit im Einklang war die Beobachtung, dass **7** mit Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butanol auch bei etwas erhöhter Temperatur (bis zu 70°) nicht reagierte. – Anders verhielt sich das Hydroxy-tosylat **8** gegenüber derselben Base. Schon bei 35° war nach 14 Std. kein Edukt mehr nachweisbar. Das Rohprodukt zeigte im Dünnschichtchromatogramm (Al₂O₃; Fließmittel Benzol-Äther-(97:3)) neben einem polaren Startfleck zwei weniger polare Flecke, deren Laufstrecken mit derjenigen von 2 α ,5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan (**3**) bzw. mit der von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 α -ol (**6**) vergleichbar waren. Durch Chromatographie an Alumi-

⁴⁾ Ein weiteres natürliches Steroidoxetan ist das aus der Galle der Haiart *Scymnus borealis* isolierte «Scymnolsulfat», das nach alkalischer Hydrolyse das Sterol Anhydroscymnol liefert. Es handelt sich aber um ein 24,26-Oxid, d. h. der Oxetanring befindet sich in der Seitenkette und ist nicht direkt mit einem Ringsystem verknüpft [8].

Formelschema 1


 Es bedeuten: $t\text{-Bu} = (\text{CH}_3)_3\text{C}$; $\text{Py} = \text{Pyridin}$; $\text{Ts} = p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{-}$

niumoxid (Aktivitätsstufe IV) liessen sich die beiden Produkte gut voneinander trennen. Die Analysenwerte des einen Stoffes, der in 44% Ausbeute erhalten wurde, war mit der Struktur **11** eines *t*-Butyläthers im Einklang. Da er durch den Ersatz der 2 α -Tosyloxygruppe nach einem S_N2-Mechanismus entstanden sein dürfte – es wurde keine Spur eines epimeren Äthers gefunden – halten wir die 2 β -Konfiguration der *t*-Butyloxygruppe für wahrscheinlich. Das zweite Reaktionsprodukt, das in 41% Ausbeute isoliert wurde, zeigte im Massenspektrum eine Molekularspitze bei *m/e* 372, die der Summenformel C₂₆H₄₄O entspricht. Das IR.-Spektrum in Methylenchlorid war frei von HO- und C=O-Schwingungen. Bei 978 und 942 cm⁻¹ zeigten sich zwei Banden, die für C–O-Schwingungen von Oxetanen charakteristisch sind (vgl. Tab. II). Im NMR.-Spektrum erschien das 2 α -H-Atom als nur sehr schwach aufgespaltenes Triplett bei 4,52 ppm (vgl. Fig. 2). Es liegt infolgedessen das gesuchte 2 β ,5-Oxido-A-nor-5 β -cholestan (**10**) vor. Weitere Stoffe, die durch Fragmentierungs- und Eliminationsreaktionen hätten entstehen können, waren nicht zu finden. Hingegen wurde durch Elution mit Äther noch wenig polares Material erhalten, das im Dünnschichtchromatogramm mit Methylenchlorid-Methanol-(95:5) einen Hauptfleck mit dem R_f-Wert von A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-diol [11] zeigte; dieses Diol ist wahrscheinlich beim Aufarbeiten des Reaktionsgemisches entstanden.

Das 1,3-Oxido-cyclopentan-Derivat **10** erwies sich ebenfalls als sehr empfindlich. Die reinsten Präparate (Smp. 97–102°) wurden mittels Chromatographie an desaktiviertem Aluminiumoxid durch Elution mit Petroläther erhalten. Die kristallinen Fraktionen zeigten im Dünnschichtchromatogramm (Al₂O₃-Platten; Fließmittel Benzol-Äther-(99:1)) einen einzigen Fleck vom R_f-Wert 0,5. Beim Umkristallisieren aus polaren Lösungsmitteln wie Aceton-Wasser oder Nitromethan beginnt sich sofort der Allylalkohol **14** [11] zu bilden. Nach Chromatographie eines derartigen Kristallisats vom Schmelzintervall 70–90° an desaktiviertem Aluminiumoxid erhält man nur noch ca. 60% Oxetan **10** zurück, neben ca. 40% eines Gemisches von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 β -ol (**14**) und A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 α -ol (**6**) im Verhältnis von ca. 4:1.

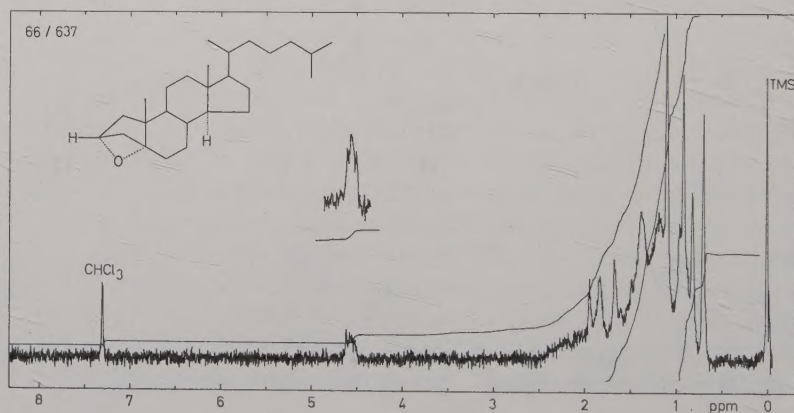
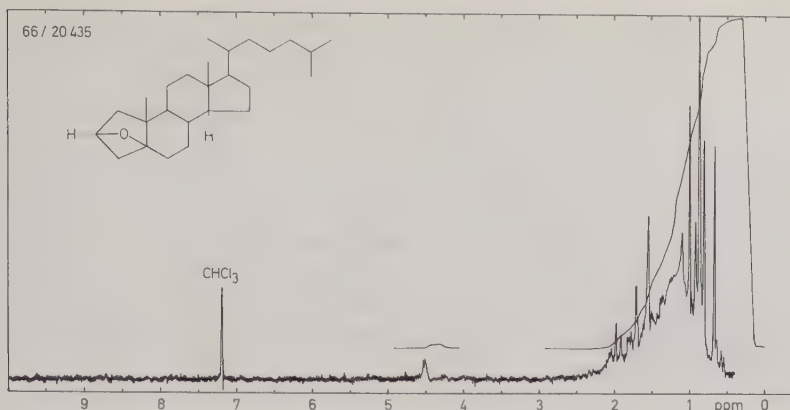
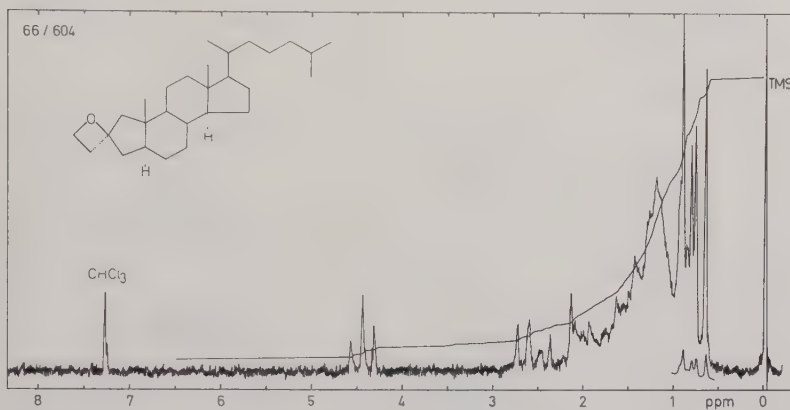


Fig. 1. NMR.-Spektrum von 2 α ,5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan (**3**) in CDCl₃⁵⁾

⁵⁾ Aufgenommen mit einem VARIAN-Spektrometer A-60 (60 MHz) im Spektrollaboratorium unseres Institutes (K. AEGERTER).

Fig. 2. NMR.-Spektrum von 2β,5-Oxido-A-nor-5β-cholestan (**10**) in CDCl₃⁶⁾Fig. 3. NMR.-Spektrum von 2α-Äthyl-2β,2'-oxido-A-nor-5α-cholestan (**23**) in CDCl₃⁵⁾

Die Isomerisierung von **10** in polaren oder protischen Lösungsmitteln verläuft wie bei **3** vermutlich über ein Carbonium-Ion, hier **13**, welches sich unter Bildung des Allylalkohols **14** stabilisiert. Letzterer kann durch Abspaltung eines Hydroxyl-Ions in das Carbonium-Ion **15** übergehen, das durch Koordination des Hydroxyl-Ions von der thermodynamisch günstigeren α-Seite des Ringes her in den epimeren Allylalkohol **6** übergeht.

Im 2α-Tosyloxy-A-nor-5α-cholestan-5-ol (**12**) trat mit Kalium-*t*-butoxid lediglich Substitution ein⁷⁾.

Als Nebenreaktionen bei der Synthese von Oxetanen aus den Hydroxy-tosylaten nach der oben verwendeten WILLIAMSON'schen Äthersynthese können Substitution, Elimination und Fragmentierung auftreten. Die prozentualen Anteile an den entsprechenden isolierten Produkten sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Die Substi-

⁶⁾ Aufgenommen mit einem VARIAN-Spektrometer HR-100 (100 MHz) im Physiklaboratorium der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel. Wir danken Herrn PD Dr. R. F. ZÜRCHER bestens für diese Messung.

⁷⁾ Privatmitteilung von Herrn W. ZÜRCHER, Basel.

tutions- und Eliminationsreaktionen lassen sich durch den Einsatz von sterisch gehinderten Basen weitgehend unterdrücken. Für den Eintritt der Fragmentierung müssen die an der Reaktion beteiligten Bindungen periplanar angeordnet sein [10]. Die eingangs erwähnten 1,3-Dihydroxycyclohexan-Derivate, mit Ausnahme des 5 α -Cholestan-3 β ,5-diols, erfüllen diese Voraussetzungen. Nicht erfüllt sind sie jedoch in den 1,3-Dihydroxycyclopentan-Derivaten. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass bei den A-nor-Cholestan-Derivaten nur noch Substitution beobachtet wird, wobei nur das Verhältnis von intramolekularer Substitution (Ringschluss-Reaktion) zur normalen Substitution (S_N2 -Typ) je nach eingesetzter Base variiert. Die für den Ringschluss günstigsten Bedingungen liegen in der 2 β ,5 α -Konfiguration und, wesentlich schlechter, in der 2 α ,5 β -Konfiguration vor. Aus den folgenden Konformationsformeln ist dieser Sachverhalt eindeutig ersichtlich.

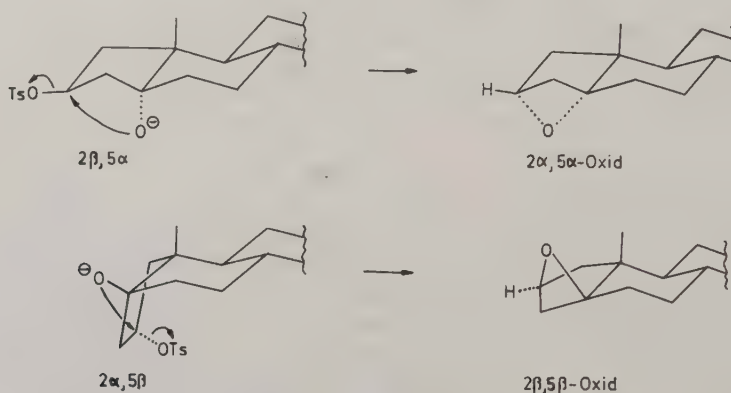


Tabelle 1. Solvolyseprodukte

OTs, Cl	OH	Ringschluss (Oxetan)	Subst.	Eliminat., Fragmentier.
2 α -OTs	5 α	0%	~90%	~0%
2 α -OTs	5 β	41%	44%	0%
2 β -OTs	5 α	98%	0%	0%
2 β -Cl	5 β	Keine Reaktion		

Im Anschluss an die Synthese der beiden verbrückten 1,3-Oxide berichten wir noch über die Herstellung und Eigenschaften eines Spiro-oxetans, nämlich des 2 α -Äthyl-2 β ,2'-oxido-A-nor-5 α -cholestans (**23**).

Wir gingen dazu von A-nor-5 α -Cholestan-2-on (**17**) [12] aus, das mit Zink und Bromessigester in abs. Benzol nach REFORMATSKY den Ester **16** lieferte. In Analogie zum Verlauf der Reduktion von A-nor-5 α -Cholestan-2-on (**17**) mit LiAlH_4 , die in 90-proz. Ausbeute A-nor-5 α -Cholestan-2 β -ol liefert [11], dürfte auch im Ester **16** die 2-Hydroxygruppe die β -Konfiguration besitzen. Reduktion des Esters mit LiAlH_4 ergab das Diol **18**, das bei milder Tosylierung (Tosylchlorid/Methylenchlorid/Pyridin; 48 Std./20°) nur das Tosylat **19** neben etwas Edukt lieferte. Unter etwas drastischeren Bedingungen bildete sich in kleiner Ausbeute noch das Chlorid **20**. Sowohl das mono-

tosylierte Diol wie auch das Chlorhydrin lieferten beim Behandeln mit Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butanol das Spiro-oxetan **23** in ausgezeichneter Ausbeute. Das IR.-Spektrum zeigte zwei typische Banden bei 973 und 950 cm^{-1} (vgl. Tab. II). Im NMR.-Spektrum erschienen 2 H-Atome als Triplett bei 4,46 ppm, $J = 7,5$ Hz (vgl. Fig. 3). Diese Verbindung ist gegenüber Säuren ausserordentlich empfindlich, indem sie sich sehr rasch unter Ringöffnung zu dem ungesättigten Alkohol **21** isomerisiert. Wie leicht diese Isomerisierung eintritt, zeigt sich bei der Dünnschichtchromatographie, wobei das Oxetan beim Auftragen auf eine Kieselgelplatte bereits zu einem kleinen Teil isomerisiert wird. Nur auf Al_2O_3 -Platten bleibt der Oxetan-Ring vollkommen intakt. Das neue Oxetan besitzt einen ganz schwachen Geruch, der an Coniferen-Harz erinnert.

Nach zweitägigem Kontakt mit Kieselgel in Benzollösung war das Oxetan **23** vollständig verändert. Dem nach der Elution erhaltenen Hauptprodukt ordnen wir die Struktur des 2-(2'-Hydroxyäthyl)- Δ^1 -or-5 α - Δ^1 -cholestens (**21**) zu, da das NMR.-

Formelschema 2

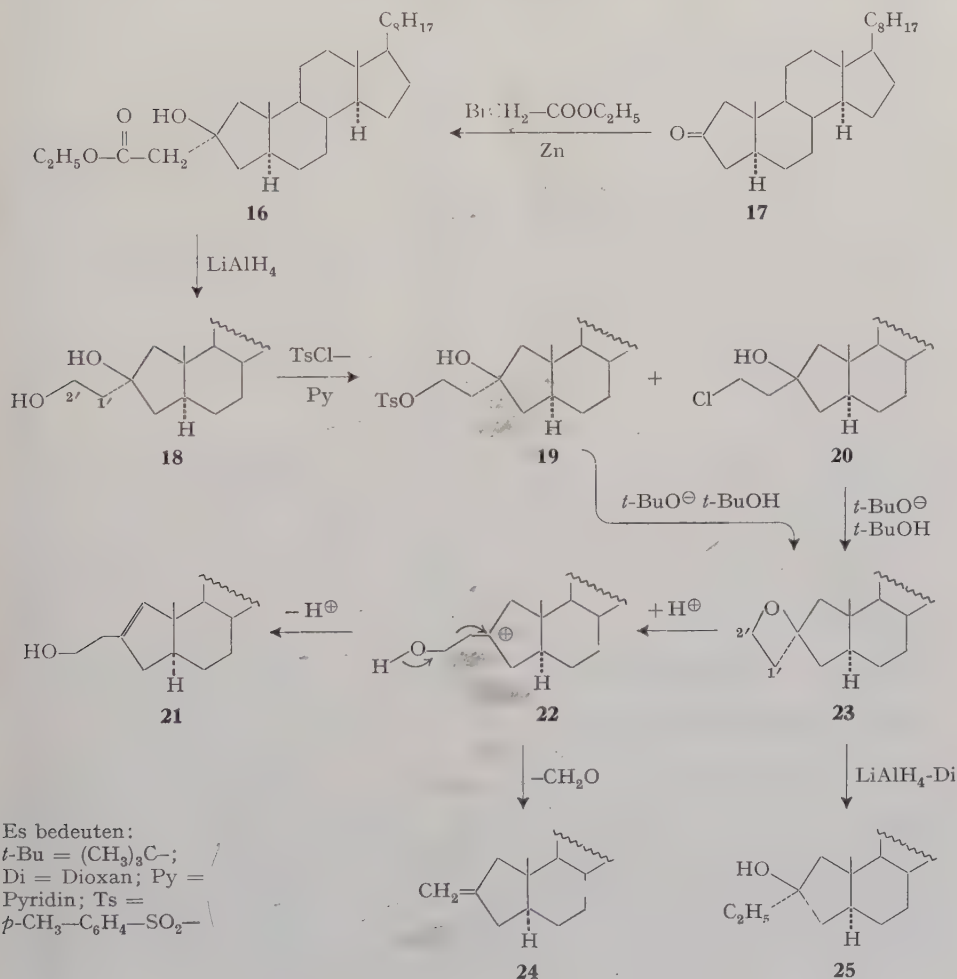


Tabelle 2. IR.- und NMR.-Daten von Oxetanen⁸⁾

Verbindung	IR. (cm ⁻¹)	NMR. (ppm)	Lit.
3 α , 5-Oxido-5 α -cholestan	890	4,5 <i>dd</i> (1 H) ⁹⁾	[5]
Anhydrocymnol	962	4,4–4,7 (3 H) ⁹⁾	[8]
3 α , 5-Oxido-6 β -methyl-5 α -cholestan	900	—	[6]
Oxetano[3', 2': 16 α , 17 α]-5 α -pregnan-3 β -ol-20-on	—	4,6 <i>t</i> (2 H) ⁹⁾	[3]
2 α -Äthyl-2 β , 2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan	973 ⁹⁾ 950 ⁹⁾	4,46 <i>t</i> (2 H) ⁹⁾	
2 α , 5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan	960 ⁹⁾ 930 ⁹⁾	4,56 <i>t</i> (1 H) ⁹⁾	
2 β , 5-Oxido-A-nor-5 β -cholestan	978 ⁹⁾ 942 ⁹⁾	4,52 <i>t</i> (1 H) ⁹⁾	
1, 1, 6-Trimethyl-6, 10-oxido-decal-4-on	966 944	—	[13]
2-Methyl-5-isopropyl-7-oxa-bicyclo[4.2.0]octan	1000 964	—	[14]
2', 3-Anhydro-2 β -hydroxymethyl-3 β -tropanol-methojodid	964	—	[15]
3 α , 5 α -Oxido-bicyclo[2.2.1]heptan-2 β -ol	940	—	[16]
7-Oxa-bicyclo[4.2.0]octan	962	4,6–4,9 <i>q</i> (2 H) 3,9 <i>q</i> (1 H)	[17]
1-Oxa-spiro[3.5]nonan	962	4,32 <i>t</i> (2 H)	[17]
1-Methyl-2-Oxa-bicyclo[2.2.0]hexan	948 935	4,91–4,39 <i>dq</i> <i>q</i> (2 H)	[17] [18]
2-Oxa-6-thia-spiro[3.3]heptan-6, 6-dioxid	971 940	—	[19]
2, 6-Dioxa-spiro[3.3]heptan	970 920	—	[19]
2, 2-Bis(carbäthoxy)-5-oxa-spiro[3.3]heptan	973 946	—	[19]
2-Oxa-spiro[3.2]hexan	964	—	[20]
2-Oxa-spiro[3.3]heptan	977	—	[21]
2-Oxa-spiro[3.4]octan	983	—	[21]
2-Oxa-spiro[3.5]nonan	987	—	[21]
3-Äthyl-3-butyl-oxetan	—	4,38 <i>t</i> (4 H) ⁹⁾	[22]
Trimethylenoxid (Oxetan)	981	4,77 <i>t</i> (4 H) ⁹⁾	[23]
3, 3-Dimethyloxetan	981 944	—	[23]
2, 2, 3-Trimethyl-4-propyl-oxetan	962 935	—	[24]
3, 3-Bis(brommethyl)-oxetan	981 946	—	[19]
2-Methoxy-3, 3-dimethyl-2-phenyl-oxetan	—	3,96 <i>d</i> (1 H) 4,32 <i>d</i> (1 H)	} AB-System (<i>J</i> = 5 Hz)
2-Äthoxy-3, 3-dimethyl-2-phenyl-oxetan	—	3,94 <i>d</i> (1 H) 4,31 <i>d</i> (1 H)	
3-Propyloxy-3, 3-dimethyl-2-phenyl-oxetan	—	3,96 <i>d</i> (1 H) 4,32 <i>d</i> (1 H)	} AB-System
3-Isopropyloxy-3, 3-dimethyl-2-phenyl-oxetan	—	3,88 <i>d</i> (1 H) 4,28 <i>d</i> (1 H)	
2-Butyloxy-3, 3-dimethyl-2-phenyl-oxetan	—	3,93 <i>d</i> (1 H) 4,30 <i>d</i> (1 H)	} AB-System

⁸⁾ Bei den NMR.-Spektren bedeuten: *d* = Dublett; *dd* = doppeltes Dublett; *t* = Triplet; *q* = Quartett; *dq* = doppeltes Quartett.

⁹⁾ Eigene Messungen.

Spektrum die 4 H-Atome der 2-Seitenkette je als Triplett ($J = 7$ Hz) zeigte und im IR.-Spektrum bei 3600 cm^{-1} eine Hydroxylgruppe auftrat. Dem weniger polaren Produkt, das in ca. 12-proz. Ausbeute entstand, kommt die Struktur des exocyclischen Olefins **24** zu. Das IR.-Spektrum zeigte die für diese Gruppierung typischen Banden bei 1658 , 1420 und 880 cm^{-1} . Im UV.-Spektrum erschien die Doppelbindung bei $196,5\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3,97$).

Eine dritte polare Substanz, die mit Äther in kleiner Ausbeute eluiert wurde, könnte nach der Laufstrecke in Dünnschichtchromatogrammen ein Diol sein; sie wurde aber nicht rein isoliert. Wir nehmen an, dass das Oxetan bei der Reaktion an Kieselgel zunächst das Carbonium-Ion **22** bildet, welches sich in verschiedener Weise stabilisiert. LiAlH_4 in siedendem Äther griff den Oxetan-Ring von **23** nicht an, reduzierte ihn aber recht selektiv in siedendem Dioxan unter Bildung eines Alkohols. Da bei solchen Reaktionen erfahrungsgemäss (vgl. [2]) immer der höher substituierte Alkohol entsteht, ordnen wir der Verbindung die Struktur des 2α -Äthyl- 5α -cholestan- 2β -ols (**25**) zu.

Um zu prüfen, ob die an $2\alpha,5$ -Oxido-A-nor- 5α -cholestan (**3**), $2\beta,5$ -Oxido-A-nor- 5β -cholestan (**10**) und an 2α -Äthyl- $2\beta,2'$ -oxido-A-nor- 5α -cholestan (**23**) beobachteten Absorptionsmaxima im IR.-Spektrum bzw. Signale in den NMR.-Spektren für Oxetane allgemein gültig sind, haben wir die IR.-Spektren und NMR.-Spektren einer grösseren Anzahl weiterer bekannter bicyclischer und polycyclischer Oxetane zusammengestellt und durch eigene Messungen ergänzt (s. Tab. 2). Es zeigt sich, dass die im IR.-Spektrum bei 900 – 1000 cm^{-1} gefundenen Banden für eine (C–O–C)-Schwingung bei Vierring-Äthern typisch sind. In den NMR.-Spektren zeigen die zur Ätherbrücke α -ständigen H-Atome durchwegs eine chemische Verschiebung von $4,5 \pm 0,4\text{ ppm}$.

Wir danken dem «SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG» (Projekte Nr. 3524 und 3945) bestens für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. sind auf dem KOFLER-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ca. $\pm 2^\circ$. Substanzproben zur Messung der optischen Drehungen und Spektren wurden, wenn nichts anderes vermerkt, ca. 2 Std. bei 50 – $60^\circ/0,02$ Torr und zur Elementaranalyse 16 Std. bei 60 – $70^\circ/0,02$ Torr getrocknet. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform bestimmt. Die Elementaranalysen verdanken wir dem mikroanalytischen Laboratorium des Instituts (E. THOMMEN). Die Adsorptions-Chromatographien wurden nach der Durchlaufmethode [26] an neutralem Al_2O_3 der angegebenen Aktivitätsstufe (M. WOELM, Eschwege), an Silicagel nach DUNCAN [27] (SiO_2 , Korngrösse $0,15$ – $0,30\text{ mm}$) und an Kieselgel (SiO_2 , Korngrösse $0,05$ – $0,2\text{ mm}$, E. MERCK AG, Darmstadt) durchgeführt. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) [28] dienten Kieselgel G (E. MERCK AG, Darmstadt) und Al_2O_3 (FLUKA AG, Buchs SG) als Adsorbentien. Die Flecke wurden durch J_2 -Dämpfe sichtbar gemacht. – *Abkürzungen:* Ae = Äther, Al = Äthanol, An = Aceton, Be = Benzol, Chf = Chloroform, Md = Dichlormethan (Methylendichlorid), Me = Methanol, Pe = Petroläther, W = Wasser.

1. *2 β -Tosyloxy-A-nor- 5α -cholestan-5-ol (2) aus A-nor- 5α -Cholestan- $2\beta,5$ -diol (1).* Eine Lösung von 228 mg Diol **1** vom Smp. 166 – 175° (Sintern bei 150°) und 200 mg Tosylchlorid in $0,8\text{ ml}$ Pyridin wurde 36 Std. bei 22° stehengelassen, dann mit Eiswasser, das $8,0\text{ ml}$ HCl konz. enthält, versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Auszüge gaben nach Waschen mit kalter $2N$ HCl, kalter 10 -proz. KHCO_3 und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 358 mg Rohprodukt, das an 125 g Kieselgel chromatographiert wurde (Fraktionen von 35 ml).

Die Fraktionen 1–10 (eluiert mit Be-Ae-(94:6)) ergaben 49 mg Material (hauptsächlich Tosylchlorid).

Die Fraktionen 11–18 (eluiert mit Be-Ae-(94:6)) gaben 280 mg (79% d. Th.), die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pe 2 β -Tosyloxy-A-nor-5 α -cholestan-5-ol (**2**) in verfilzten Nadeln vom Smp. 102–112° (Zers.) lieferten. $[\alpha]_D^{25} = +21^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,028$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H); 1360, 1190 und 1175 cm⁻¹ (Tosylat) und 880 cm⁻¹. UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{max} = 194$ nm ($\log \epsilon = 4,768$), 224 nm ($\log \epsilon = 4,147$). Zur Analyse 2 Std. bei 22°/0,02 Torr getrocknet.

C₃₃H₅₂O₄S (544) Ber. C 72,75 H 9,62% Gef. C 72,91 H 9,69%

Die Fraktionen 28–32 (eluiert mit Chf-Me-(96:4)) gaben 26 mg, die aus Nitromethan 21 mg (9%) A-nor-5 α -Cholestan-2 β ,5-diol (**1**) vom Smp. 165–175° (Sintern bei 150°), Misch-Smp. mit Edukt ebenso, ergaben.

2. 2 α ,5-Oxido-5 α -A-nor-cholestan (**3**) aus 2 β -Tosyloxy-A-nor-5 α -cholestan-5-ol (**2**). Eine Lösung von 19 mg Kalium in 5 ml *t*-Butanol wurde unter N₂ bei 22° zu einer Lösung von 220 mg Tosylat **2** vom Smp. 102–112° in 20 ml *t*-Butanol gegeben. Nach ca. 2 Min. begann Kaliumtosylat auszufallen. Nach 13 Std. Stehen bei 35° wurde das Gemisch bei einer maximalen Badtemperatur von 35° mit abs. Be im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Ae und Eiswasser versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Waschen der Ae-Auszüge mit ges. NaCl-Lösung, die eine Spur 10-proz. KHCO₃ enthielt, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen ergab 152 mg, die sofort an 5,5 g neutralem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe IV chromatographiert wurden (Fraktion von 15 ml).

Die Fraktionen 1–4 (eluiert mit Pe (Sdp. 47–54°)) ergaben 148 mg (98%) krist. 2 α ,5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan (**3**) vom Smp. 72–74°. Im Dünnschichtchromatogramm (Al₂O₃) (mit Be-Ae-(9:1) als Fließmittel) ein einziger Fleck. $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,059$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 960 und 930 cm⁻¹ (C–O–C); 871 und 826 cm⁻¹. NMR.-Spektrum (in CDCl₃): Triplett bei 4,56 ppm (1 H).

C₂₆H₄₄O (372) Ber. C 83,80 H 11,90% Gef. C 84,09 H 11,90%

3. Isomerisierung von 2 α ,5-Oxido-A-nor-5 α -cholestan (**3**). – 3.1. Im Hochvakuum bei 55°: Eine Probe von **3** vom Smp. 72–74° wurde 1 Std. bei 55°/0,03 Torr gehalten. Die Kristalle schmolzen hierauf bei 60–66°, wobei ein kleiner Rest erst bei ca. 100° durchgeschmolzen war. Im Dünnschichtchromatogramm (Al₂O₃) war ein deutlicher Fleck von A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 α -ol (**6**) erkennbar.

3.2. In Aceton-W-(95:5) bei 22°: Eine Lösung von 20 mg **3** vom Smp. 72–74° in 3 ml Aceton-W-(95:5) wurde 3 Tage bei 22° stehengelassen, hierauf mit Ae verdünnt, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (20 mg) wurde an 700 mg neutralem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe IV) chromatographiert (Fraktionen von 2 ml).

Die Fraktionen 1 und 2 (eluiert mit Be) ergaben 7 mg eines Gemischs von **3** und A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 α -ol (**6**) zu ungefähr gleichen Teilen.

Die Fraktionen 3 und 4 (5 mg, eluiert mit Be) waren im Dünnschichtchromatogramm einheitlich und gaben nach Umkristallisieren aus Pe-Ae A-nor- $\Delta^{3(5)}$ -Cholesten-2 α -ol (**6**) in verfilzten Nadeln vom Smp. 126–127°. Nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm identisch mit einem authent. Präparat [11].

Die Fraktionen 5–8 (7 mg, eluiert mit Ae) zeigten im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel, Fließmittel Md-Me-(97:3)) zwei Flecke mit den Rf-Werten der Diole **4** und **9** im Verhältnis von 2:1.

4. 2 β -Chlor-A-nor-5 β -cholestan-5-ol (**7**) und 2 α -Tosyloxy-A-nor-5 β -cholestan-5-ol (**8**) aus A-nor-5 β -Cholestan-2 α ,5-diol (**4**). Eine Lösung von 195 mg Diol **4** vom Smp. 189–192° und 160 mg Tosylchlorid in 11,0 ml Pyridin wurde nach 33 Std. Stehen bei 22° zu Eiswasser, das 11,0 ml konz. HCl enthielt, gegeben. Die Mischung wurde mit Ae ausgeschüttelt. Das nach Waschen der Ae-Auszüge mit kalter 2N HCl, kalter 10-proz. KHCO₃- und ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen erhaltene Rohprodukt (244 mg) wurde an 64 g Kieselgel chromatographiert (Fraktionen von 25 ml).

Die Fraktionen 1–4 (eluiert mit Be-Ae-(4:1)) ergaben 35 mg (17%) einheitliches Material. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan 2 β -Chlor-A-nor-5 β -cholestan-5-ol (**7**) in feinen Nadeln vom Smp. 88–90°. $[\alpha]_D^{25} = +46^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,898$). IR.-Spektrum: a) in Md: Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H), 1047 cm⁻¹ (C–OH); b) fest in KBr: Banden bei 3400–3500 cm⁻¹ (O–H assoziiert), 1045 cm⁻¹ (C–OH), 735 und 697 cm⁻¹ (C–Cl). BEILSTEIN-Probe positiv.

C₂₆H₄₅ClO (408,5) Ber. C 76,33 H 11,09% Gef. C 76,38 H 11,25%

Die Fraktion 7 (eluiert mit Be-Ae-(4:1)) gab ca. 3 mg unbrauchbares Material.

Die Fraktionen 8–12 (171 mg entspr. 63%, eluiert mit Be-Ae-(4:1)) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pe *2 α -Tosyloxy-A-nor-5 β -cholestan-5-ol* (**8**) in derben Plättchen vom Smp. 102–104° (Zers.). $[\alpha]_D^{24} = +24^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,076$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H), 1350, 1188 und 1174 cm⁻¹ (Tosylat) und 880 cm⁻¹. UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\max} = 194$ nm ($\log \epsilon = 4,723$), 224 nm ($\log \epsilon = 4,10$). Zur Analyse 2 Std. bei 40°/0,02 Torr getrocknet. – Ist nur bei tiefer Temperatur haltbar.

C₃₃H₅₂O₄S (544) Ber. C 72,75 H 9,62% Gef. C 72,59 H 9,70%

Die Fraktionen 13–20 (eluiert mit Ae) gaben nur noch 3 mg polarere unbrauchbare Substanz.

5. *2 β ,5-Oxido-A-nor-5 β -cholestan* (**10**) und *2 ξ -t-Butoxy-A-nor-5 β -cholestan-5-ol* (**11**) aus *2 α -Tosyloxy-A-nor-5 β -cholestan-5-ol* (**8**). Eine Lösung von 2 mg Kalium in 1 ml *t*-Butanol wurde unter N₂ bei 22° zu einer Lösung von 25 mg Tosylat **8** vom Smp. 102–104° (Zers.) in 2,5 ml *t*-Butanol gegeben. Nach geraumer Zeit begann Kaliumtosylat auszufallen. Nach 14 Std. Stehen bei 35° wurde das Gemisch bei einer maximalen Badtemperatur von 30° mit abs. Be im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde mit Eiswasser versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Auszüge gaben nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung und mit ges. NaCl-Lösung, die etwas 10-proz. KHCO₃ enthält, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 20 mg Öl (allmählich kristallisierend), das an 700 mg neutralem Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe IV chromatographiert wurde (Fraktionen von je 3 ml).

Die Fraktionen 2–4 (eluiert mit Pe (Sdp. 47–53°)) gaben 7 mg (41%) krist. *2 β ,5-Oxido-A-nor-5 β -cholestan* (**10**) vom Smp. 97–102°. $[\alpha]_D^{25} = +63^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,633$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 978 und 942 cm⁻¹ (C–O–C). NMR.-Spektrum (in CDCl₃): schwach aufgespaltenes Triplett bei 4,52 ppm (1H). Das Massenspektrum zeigte die Molekularspitze bei m/e 372.

Die Fraktionen 6–11 (eluiert mit Pe-Be-(3:1)) ergaben 9 mg (44%) krist. Material, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan *2 ξ -t-Butoxy-A-nor-5 β -cholestan-5-ol* (**11**) in Nadeln vom Doppel-Smp. 132–134°/137–138° lieferte. $[\alpha]_D^{25} = +41^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,887$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm⁻¹ (O–H-frei), 3450–3400 cm⁻¹ (O–H assoziiert), 1076 cm⁻¹ (C–OH).

C₃₀H₅₄O₂ (446) Ber. C 80,65 H 12,18% Gef. C 80,81 H 12,16%

Die Fraktionen 12–15 (eluiert mit Ae) ergaben 3 mg Material, das im Dünnschichtchromatogramm einen Hauptfleck mit dem Rf-Wert von *A-nor-5 β -Cholestan-2 β ,5-di β ol* zeigte.

6. *Isomerisierung von 2 β ,5-Oxido-A-nor-5 β -cholestan* (**10**) durch Kristallisation. Rohes **10** vom Smp. 97–102°, das im DC (Al₂O₃) einen einzigen Fleck gab, zeigte nach zweimaliger Umkristallisation aus Nitromethan im DC (Al₂O₃) neben dem Fleck des Oxetans **10** jetzt noch einen deutlichen Fleck mit dem Rf-Wert von *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholestan-2 β -ol* (**14**); Smp. der Kristalle 71–90°. 10 mg solcher Kristalle wurden an 500 mg neutralem Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe IV) chromatographiert (Fraktionen von je 1 ml).

Die Fraktionen 2–4 (eluiert mit Pe (Sdp. 47–53°)) gaben 6 mg Ausgangsmaterial **10** vom Smp. 97–102° (im DC (Al₂O₃) einheitlich).

Die Fraktionen 5–8 (eluiert mit Be) gaben 4 mg krist. Material, das im DC (Al₂O₃ oder SiO₂) einen grossen Fleck mit dem Rf-Wert von *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholestan-2 β -ol* (**14**) neben einem kleinen schneller laufenden Fleck von *A-nor- $\Delta^3(5)$ -Cholestan-2 α -ol* (**6**) zeigte. Nach zweimaliger Kristallisation aus Me-W-(99:1) Nadeln vom Smp. 99–107°; im DC (Al₂O₃ oder SiO₂) war wiederum das gleiche Fleckenverhältnis der beiden isomeren Allylalkohole **6** und **14** zu sehen.

7. *Reaktion von 2 β -Chlor-A-nor-5 β -cholestan-5-ol* (**7**) mit Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butanol. Eine Lösung von 3 mg Kalium in 1 ml *t*-Butanol wurde unter N₂ bei 22° zu einer Lösung von 20 mg **7** vom Smp. 88–90° in 3,5 ml *t*-Butanol gegeben. Nach 15 Std. Stehen bei 35° wurde 2 Std. auf 70° erwärmt. Die klare Lösung wurde hierauf bei einer maximalen Badtemperatur von 35° mit abs. Be im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Ae ausgeschüttelt. Die Ae-Auszüge gaben nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na₂SO₄ und Eindampfen 20 mg krist. Rückstand, der im DC einen einzigen Fleck vom Rf-Wert von **7** zeigte. Nach Umkristallisieren aus Nitromethan 16 mg (80%) unverändertes **7** in Nadeln vom Smp. 87–90°; Misch-Smp. mit Edukt ebenso.

8. *2 α -Äthoxycarbonylmethyl-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol* (**16**) aus *A-nor-5 α -Cholestan-2-on* (**17**). Eine Lösung von 1,00 g *A-nor-Cholestan-2-on* (**17**) vom Smp. 99–100° in 15 ml abs. Ae und 15 ml abs. Be

wurde mit 1,5 g aktivierter, zerkleinerter Zinkwolle, 0,6 ml Bromessigsäure-äthylester und ca. 50 mg Jod versetzt und unter Stickstoff bis zum Einsetzen der Reaktion im Bad von 60–65° erwärmt. Dann wurde 8 Std. unter Rückfluss gerührt (maximale Badtemperatur 65°), wobei in Abständen von ca. 75 Min. 8 g aktivierte Zinkwolle in 4 Portionen zugegeben wurden. Durch gelegentliche Zugabe von abs. Ae wurde das Volumen der Lösung konstant gehalten. Nach Abdampfen der Lösung vom Zink und gründlichem Nachwaschen des Zinks mit Be-Ae-(9:1)-Gemisch, das etwas Eisessig und Me enthielt, wurden die organischen Phasen im Scheidetrichter mit Eiswasser unter Schütteln hydrolysiert. Die wässrige Schicht wurde noch dreimal mit Be ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Lösungen gaben nach Waschen mit verd. NH_4OH und ges. NaCl -Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 1,25 g Rohprodukt, das im DC kein Edukt **17** zeigte. Kristallisation aus Al-W gab 973 mg Kristalle (78%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Al, 2 α -Äthoxycarbonylmethyl-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**16**) in Plättchen vom Smp. 95–97°. $[\alpha]_D^{25} = +25^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,631$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3500 cm^{-1} (breit, O–H assoziiert), 1710 cm^{-1} (C=O), 1190 und 1020 cm^{-1} .

$\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_3$ (460) Ber. C 78,20 H 11,38% Gef. C 78,24 H 11,32%

9. 2 α -(2'-Hydroxyäthyl)-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**18**) aus 2 α -Äthoxycarbonylmethyl-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**16**). Eine Lösung von 418 mg **16** vom Smp. 95–97° in 40 ml abs. Ae wurde bei –5° mit 170 mg LiAlH_4 versetzt und hierauf 3 Std. unter Rühren rückfliessend gekocht. Nach Zersetzen des Gemisches unter Eiskühlung mit 2N H_2SO_4 bis zur kongosäuren Reaktion, Ausschütteln mit Ae, Waschen der Ae-Lösungen mit 2N H_2SO_4 , 10-proz. KHCO_3 , W und gesättigter NaCl -Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 380 mg Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Pe 336 mg (89%) Kristalle gab. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pe reines 2 α -(2'-Hydroxyäthyl)-A-nor-cholestan-2 β -ol (**18**) in feinen, verfilzten Nadeln vom Smp. 143–144°. $[\alpha]_D^{24} = +24^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,167$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm^{-1} (O–H frei), 3500 cm^{-1} (breit, O–H assoziiert) und 1055 cm^{-1} (C–OH).

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_2$ (418) Ber. C 80,32 H 12,04% Gef. C 80,38 H 12,07%

10. Selektive Tosylierung von 2 α -(2'-Hydroxyäthyl)-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**18**). – 10.1. Bei 4°: Eine Lösung von 120 mg **18** vom Smp. 143–144° und 65 mg Tosylchlorid in 2 ml trockenem Md wurde mit 0,6 ml Pyridin versetzt, 2 Tage bei +4° stehengelassen, dann zu Eiswasser, das 0,59 ml konz. HCl enthielt, gegeben und dreimal mit Ae ausgeschüttelt. Nach dem Waschen mit kalter 1N HCl , ges. NaCl -Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 169 mg Rohprodukt, das an 54 g Kieselgel chromatographiert wurde (Fraktionen von je 15 ml).

Die Fraktionen 1–8 (eluiert mit Be-Ae-(9:1)) gaben nur Spuren amorphes Material.

Die Fraktionen 9–11 (eluiert mit Be-Ae-(9:1)) gaben 5 mg Tosylchlorid.

Die Fraktionen 13–18 (eluiert mit Be-Ae-(9:1)) gaben 141 mg (86%), die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan 2 α -(2'-Tosyloxyäthyl)-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**19**) in verfilzten Nadeln vom Smp. 103–105° (Zers.) lieferten. $[\alpha]_D^{24} = +13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,076$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm^{-1} (O–H), 1358, 1188 und 1174 cm^{-1} (Tosylat). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 194$ (4,70), 224 (4,05), 262 (2,66) und 273 (2,58) nm ($\log \epsilon$). Zur Analyse wurde das Tosylat 3 Std. bei 50°/0,02 Torr getrocknet.

$\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{S}$ (572) Ber. C 73,39 H 9,85% Gef. C 73,49 H 9,91%

Die Substanz zersetzt sich bei längerem Aufbewahren bei 22°.

Die Fraktionen 25–28 (16 mg, eluiert mit Md-Me-(95:5)), gaben aus Pe 12 mg unverändertes Diol **18** vom Smp. 142–144°.

10.2. Bei 22°: Eine Lösung von 120 mg **18** vom Smp. 143–144° in 3 ml Pyridin wurde mit 85 mg Tosylchlorid versetzt und 1 Tag bei 22° stehengelassen. Hierauf wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand viermal mit Be im Vakuum bei einer maximalen Badtemperatur von 35° abgedampft. Der Rückstand wurde in Ae aufgenommen und mit 2N HCl , 10-proz. KHCO_3 , W und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen resultierten 125 mg Rohprodukt, das an 31 g Kieselgel chromatographiert wurde (Elution mit je 10 ml Be-Ae-(88:12) pro Fraktion).

Die Fraktionen 1–5 ergaben ca. 5 mg Tosylchlorid.

Die Fraktionen 6 und 7 (35 mg; 27%) ergaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pe 2 α -(2'-Chloräthyl)-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**20**) in pulverigen Kristallen vom Smp. 126–127°.

BEILSTEIN-Probe positiv. $[\alpha]_D^{25} = +32^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,097$). IR.-Spektrum (in CS_2): Banden bei 3600 cm^{-1} (O–H) und 738 cm^{-1} (C–Cl). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): keine Absorption im kurzwelligen Gebiet.

$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{ClO}$ (436,5) Ber. C 76,93 H 11,30% Gef. C 76,89 H 11,30%

Die Fraktionen 9 und 10 (57 mg = 35% d.Th.) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Nitromethan reines 2 α -(2'-Tosyloxyäthyl)-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**19**) in verfilzten Nadeln vom Smp. 103–105° (Zers.). Nach DC identisch mit Tosylat **19** aus 10.1. Die polaren Anteile aus dieser Reaktion wurden nicht untersucht.

11. 2 α -Äthyl-2 β ,2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan (**23**). – 11.1. Aus 2 α -(2'-Tosyloxyäthyl)-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**19**): Eine Lösung von 40 mg Kalium in 5 ml *t*-Butanol wurde unter Stickstoff bei 22° zu einer Lösung von 351 mg Tosylat **19** vom Smp. 103–105° (Zers.) in 16 ml *t*-Butanol gegeben. Nach ca. 1 Min. begann Kalium-*p*-toluolsulfonat auszufallen. Nach 15 Std. Stehen bei 22° wurde das Gemisch bei einer maximalen Badtemperatur von 35° im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Eiswasser und Ae versetzt. Die Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung, die 10% KHCO_3 enthielt, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 250 mg Rohprodukt. Aus Me wurden 202 mg (81%) Kristalle erhalten. Nach Umkristallisieren aus Me 2 α -Äthyl-2 β ,2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan (**23**) in langen Nadeln vom Smp. 105–111°. $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,180$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 973 und 950 cm^{-1} (Oxetan). NMR.-Spektrum (in CDCl_3): Triplett bei 4,46 ppm ($J = 7,5\text{ Hz, 2H}$); Quartett bei 2,77, 2,61, 2,49, 2,38 ppm (2H).

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ (400) Ber. C 83,93 H 12,08% Gef. C 83,68 H 12,17%

11.2. Aus 2 α -(2'-Chloräthyl)-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**20**): Eine Lösung von 6 mg Kalium in 2 ml *t*-Butanol wurde unter Stickstoff bei 22° zu einer Lösung von 53 mg **20** vom Smp. 126–127° in 6 ml *t*-Butanol gegeben. Das Gemisch wurde 15 Std. bei 35° stehengelassen, worauf alles KCl ausgefallen war. Nach Eindampfen bei einer maximalen Badtemperatur von 35° wurde der Rückstand mit Ae und Eiswasser aufgenommen. Die Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung, die etwa 10% KHCO_3 enthielt, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 50 mg krist. Rohprodukt, das nach Umkristallisieren aus Me 39 mg (80%) 2 α -Äthyl-2 β ,2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan (**23**) in Nadeln vom Smp. 105–111° ergab. Nach Smp., Misch-Smp. und DC (Al_2O_3) identisch mit **23** aus 11.1.

12. Reduktion von 2 α -Äthyl-2 β ,2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan (**23**). Eine Lösung von 50 mg **23** vom Smp. 105–111° in 10 ml abs. Dioxan wurde mit 30 mg LiAlH_4 36 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde das Gemisch unter guter Kühlung mit nassem Ae und 10 Tropfen 2N NaOH versetzt und über Cellite filtriert. Der Niederschlag wurde noch ausgiebig mit Ae nachgewaschen. Die vereinigten Ae-Extrakte gaben nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen mit Na_2SO_4 und Eindampfen 51 mg Rohprodukt, das im DC (Al_2O_3) keinen Fleck von Edukt mehr zeigte. Aus Me resultierten 34 mg (66%) Kristalle. Nach 2 weiteren Umkristallisationen aus Nitromethan, 2 α -Äthyl-A-nor-5 α -cholestan-2 β -ol (**25**) in Nadelchen vom Smp. 130–133°, $[\alpha]_D^{25} = +28^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,082$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3595 und 1113 cm^{-1} .

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}$ (402) Ber. C 83,51 H 12,52% Gef. C 83,40 H 12,60%

Ein Versuch in abs. Äther (17 Std. Kochen von 50 mg **23** + 25 mg LiAlH_4) ergab nur Ausgangsmaterial (DC (Al_2O_3); Smp.).

13. Reaktion von 2 α -Äthyl-2 β ,2'-oxido-A-nor-5 α -cholestan (**23**) an Kieselgel. Eine Lösung von 73 mg **23** vom Smp. 105–111° in 0,5 ml Be wurde an 32 g Kieselgel adsorbiert. Nach 40 Std. wurde mit je 10 ml Lösungsmittel pro Fraktion eluiert.

Die Fraktionen 4 und 5 (10 mg entspr. 12%, eluiert mit Be-Ae-(9:1)) gaben aus Aceton 2-Methylen-A-nor-5 α -cholestan (**24**) in Drusen vom Smp. 65–67°. $[\alpha]_D = +66^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,116$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 1658 cm^{-1} (C=C, Valenzschwingung), 1420 cm^{-1} (C=CH₂, Pendelschwingung) und 880 cm^{-1} (C=CH₂, Kippschwingung). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 196,5\text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3,97$).

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}$ (370) Ber. C 87,49 H 12,51% Gef. C 87,47 H 12,51%

Die Fraktionen 6–11 (eluiert mit Be-Ae-(9:1)) gaben nur Spuren Öl.

Die Fraktionen 12–17 (50 mg entspr. 68%, eluiert mit Be-Ae-(9:1)) gaben nach zweimaligem Umkristallisieren aus Me 2-(2'-Hydroxyäthyl)-A-nor-5 α - Δ^1 -cholesten (**21**) in Plättchen vom Smp.

82–84° (sintern bei 78°). $[\alpha]_D^{25} = +60^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,976$). IR.-Spektrum (in Md): Banden bei 3600 cm^{-1} (O–H), 1630 cm^{-1} (C=C) und 1045 cm^{-1} (C–OH). UV.-Spektrum (in Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}} = 201,5 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 3,83$). NMR.-Spektrum (in CDCl_3): Singlett bei 5,40 ppm (1 H); Triplett bei 3,67 ppm (2 H), $J = 7 \text{ Hz}$; Triplett bei 2,33 ppm (2 H), $J = 7 \text{ Hz}$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{O}$ (400) Ber. C 83,93 H 12,08% Gef. C 84,04 H 12,09%

Die Fraktionen 27–32 (6 mg = 7%, eluiert mit Ae) zeigten im DC 2 Flecke mit einem ähnlichen Rf-Wert wie das *Diol 18*. Das Gemisch wurde nicht weiter gereinigt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] CH. TAMM & R. HECKENDORN, International Congress Series No. 132, Proceedings of the Second International Congress on Hormonal Steroids, Milan, May 1966, p. 227.
- [2] Vgl. S. SEARLES JR. in A. WEISSBERGER, Edit. «The Chemistry of Heterocyclic Compounds»: Heterocyclic Compounds with Three- and Four-membered Rings, Part. II, p. 883, Interscience Publishers, New York 1964.
- [3] U. KERB & R. WIECHERT, Chem. Ber. 95, 2956 (1962).
- [4] J. E. PIKE, J. org. Chemistry 29, 3476 (1964).
- [5] R. B. CLAYTON, H. B. HENBEST & M. SMITH, J. chem. Soc. 1957, 1982.
- [6] S. JULIA & B. DECOUVELAERE, Bull. Soc. chim. France 1963, 2476.
- [7] K. KIMURA, Y. HASHIMOTO & I. AGATA, Chem. pharm. Bull. (Japan) 8, 1145 (1960).
- [8] O. HAMMARSTEN, Z. physiol. Chem. 24, 322 (1898); A. D. CROSS, J. chem. Soc. 1961, 2817.
- [9] M. F. CLARKE & L. N. OWEN, J. chem. Soc. 1950, 2103; F. V. BRUTCHER JR. & N. PEARSON, Chemistry & Ind. 1957, 1295; E. L. WITTBECKER, H. K. HALL & T. W. CAMPBELL, J. Amer. chem. Soc. 82, 1218 (1960).
- [10] C. A. GROB & P. W. SCHIESS, Angew. Chem. 79, 1 (1967).
- [11] R. HECKENDORN & CH. TAMM, Helv. 50, 1964 (1967).
- [12] A. WINDAUS & CL. UIBRIG, Ber. deutsch. chem. Ges. 47, 2384 (1914); A. WINDAUS & O. DALMER, *ibid.* 52, 162 (1919).
- [13] M. STOLL, C. F. SEIDEL, B. WILLHALM & M. HINDER, Helv. 39, 183 (1956).
- [14] S. SEARLES & H. E. MORTENSEN, J. org. Chemistry 27, 1979 (1962).
- [15] O. KOVACS, J. WEISZ, P. ZOLLER & G. FODOR, Helv. 39, 99 (1956).
- [16] H. B. HENBEST & B. NICHOLLS, J. chem. Soc. 1959, 221.
- [17] A. ROSOWSKY & D. S. TARBELL, J. org. Chemistry 26, 2255 (1961).
- [18] R. SRINIVASAN, J. Amer. chem. Soc. 82, 775 (1960).
- [19] T. W. CAMPBELL, J. org. Chemistry 22, 1029 (1957).
- [20] S. SEARLES, J. Amer. chem. Soc. 81, 3674 (1959).
- [21] S. S. SEARLES, E. F. LUTZ & M. TAMRÈS, J. Amer. chem. Soc. 82, 2932 (1960).
- [22] L. F. SCHMOYER & L. C. SACS, Nature 187, 592 (1960).
- [23] G. M. BARROW & S. SEARLES, J. Amer. chem. Soc. 75, 1175 (1953).
- [24] G. BÜCHI, CH. G. INMAN & E. S. LIPINSKY, J. Amer. chem. Soc. 76, 4327 (1954).
- [25] F. NERDEL & H. KRESSIN, Liebigs Ann. Chem. 707, 1 (1967).
- [26] T. REICHSTEIN & C. W. SHOPPEE, Discuss. Farad. Soc. 7, 305 (1949).
- [27] G. R. DUNCAN, J. Chromatogr. 8, 37 (1962).
- [28] Vgl. E. STAHL, «Dünnschichtchromatographie», Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962; K. RANDERATH, Dünnschichtchromatographie, 2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim (Bergstrasse) 1965.

Curriculum vitae

Am 9. Januar 1939 wurde ich, ROLAND HEINZ HECKENDORN, als Sohn des Max Heckendorn, Briefträger, und dessen Gattin Hulda, geb. Thommen, in Basel geboren.

Nach fünf Jahren Primarschule (1946–1951) in Dornach wechselte ich 1951 ins Realgymnasium (Basel), wo ich im Frühjahr 1959 die Maturität des Typus B bestand.

Im Sommersemester 1959 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel, wo ich nach den beiden Vordiplomprüfungen (Frühjahr 1960 und Herbst 1961; Nebenfächer: Botanik und Pharmakologie) im Frühjahr 1963 das Chemiker-Diplom erwarb.

Im Sommersemester 1963 begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Ch. Tamm die vorliegende Dissertation. Dem «Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie» danke ich bestens für die Gewährung eines Stipendiums. Seit Oktober 1964 bin ich am Institut für Organische Chemie als Unterrichts-Assistent tätig.

Meine Ausbildung an der Universität Basel verdanke ich den folgenden Herren Dozenten:

P. Baertschi, E. Batschelet, E. Baumgartner, M. Brenner, K. Bucher, P. Buchner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, S. Fallab, C. Grob, M. Geiger-Huber, F. Grün, P. Hemmerich, P. Huber, W. Kuhn, H. Labhart, A. Marxer, E. Miescher, R. Müller, B. Prijs, M. Reiff, T. Reichstein, H. Salmony, P. Schiess, Ch. Tamm und R. Wizinger.

